

艾曲波帕治疗异基因造血干细胞移植后难治性血小板减少的临床研究

马艳茹 黄晓军 莫晓冬 韩伟 闫晨华 陈瑶
纪宇 陈育红 王昱 张晓辉 刘开彦 许兰平

【摘要】 目的 观察艾曲波帕治疗异基因造血干细胞(allo-HSCT)移植后难治性血小板减少的疗效及安全性。方法 2015年5月1日至2016年5月1日,应用艾曲波帕治疗10例allo-HSCT后难治性血小板减少(糖皮质激素等治疗无效)患者。10例患者中,男、女各5例,中位年龄34(17~54)岁。急性髓系白血病5例,急性淋巴细胞白血病3例,重型再生障碍性贫血2例。同胞HLA配型全相合移植1例,单倍型相合移植9例。allo-HSCT至接受艾曲波帕治疗的中位时间为221(73~917)d。艾曲波帕剂量为50~75 mg/d(口服)。结果 5例(50%)患者获得完全有效($PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 且脱离血小板输注),用药30 d累积完全有效率为35.7%,治疗后达到第1次 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 的中位时间为16(10~56)d。至随访截止,3例完全有效患者已分别停药39、342、84 d, PLT 均 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。5例患者无效。未发生药物相关不良反应。结论 艾曲波帕对于部分allo-HSCT后难治性血小板减少患者有效且耐受性良好,值得进一步研究。

【关键词】 造血干细胞移植; 血小板减少; 艾曲波帕; 治疗,临床研究性

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81530046);国家自然科学基金面上项目(81370666)

Eltrombopag for refractory thrombocytopenia in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Ma Yanru, Huang Xiaojun, Mo Xiaodong, Han Wei, Yan Chenhua, Chen Yao, Ji Yu, Chen Yuhong, Wang Yu, Zhang Xiaohui, Liu Kaiyan, Xu Lanping. Institute of Hematology, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: Xu Lanping, Email: lpxu_0415@sina.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of eltrombopag in post-HSCT thrombocytopenia. **Methods** A total of 10 patients who underwent post-HSCT thrombocytopenia at Peking University center, who had been treated with eltrombopag, were retrospectively evaluated. **Results** Of the 10 cases, 5 males and 5 females with a median of 34 years old (range, 17–54 years), 5 patients were acute myeloid leukemia, 3 with acute lymphoid leukemia and 2 with severe aplastic anemia. Nine patients had undergone haplo-identical donor transplantation, and one patient was a matched related recipient. All patients had failed prior treatment for thrombocytopenia before eltrombopag started. The median time when eltrombopag started was 221 days (range, 73–917 days) after transplantation. Five patients (50%) had achieved CR. The cumulative incidence of 30-day CR was 35.7%. The median time to platelet recovery $\geq 50 \times 10^9/L$ without transfusion support was 16 days (range, 10–56 days). At the last follow-up, three of the patients with CR had withdrawal eltrombopag and remained normal platelet counts. No patients experienced drug-related adverse events. **Conclusion** Eltrombopag is effective and well tolerated in patients with refractory post-HSCT thrombocytopenia.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Thrombocytopenia; Eltrombopag; Therapies, investigational

Fund program: Key Projects of National Natural Science Foundation of China (81530046); National Natural Science Foundation of China (81370666)

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后5%~44%的患者发生血小板减少^[1-4]。移植后血小板减少与移植相关死亡相关,从而导致更差的生存^[2,5-6]。目前,移植后血小板减少的治疗并无标准方案。通常参照原发免疫性血小板减少症(ITP)的治疗指南,糖皮质激素作为一线治疗,静脉丙种球蛋白、雄激素、重组人血小板生成素(rhTPO)、CD20单克隆抗体等作为二线治疗。然而,部分患者一线治疗失败,现有二线治疗效果欠满意,因此需要新药进一步改善疗效。艾曲波帕(Eltrombopag)是第一个口服非肽类血小板生成素受体(TPO-R)激动剂。2008年美国FDA批准艾曲波帕用于治疗慢性ITP^[7]。艾曲波帕治疗慢性ITP的有效率为59%~85%^[8-9],已被列为慢性ITP患者的二线或三线治疗选择^[10-11]。艾曲波帕也被FDA批准治疗再生障碍性贫血(AA)^[12]。然而,艾曲波帕治疗移植后血小板减少是否有效尚不明确。仅国外有少数艾曲波帕治疗移植后血小板减少的报道^[13-14],且病例数较少。2015年5月起我们应用艾曲波帕治疗10例allo-HSCT后难治性血小板减少患者,现报告初步结果。

病例与方法

1. 病例选择:2015年5月1日至2016年5月1日在北京大学血液病研究所应用艾曲波帕治疗移植后血小板减少的患者10例。本研究为研究者发起,符合伦理原则。入组标准:allo-HSCT后难治性血小板减少(糖皮质激素等治疗无效)。排除标准:allo-HSCT后出现严重合并症,预期寿命小于1个月。所有患者均签署知情同意书。

2. 定义:血小板植活:连续7 d PLT \geq 20 \times 10⁹/L且脱离血小板输注。移植后原发性血小板减少:从未达到血小板植活标准。移植后继发性血小板减少:血小板植活后PLT \leq 20 \times 10⁹/L连续7 d或需要血小板输注^[3]。伴发的中性粒细胞减少:中性粒细胞绝对计数(ANC) \leq 0.5 \times 10⁹/L或需要应用G-CSF。伴发的贫血:HGB \leq 70 g/L或需要红细胞输注^[15]。

3. 艾曲波帕用药方案:起始剂量25 mg/d过渡至50 mg/d或直接给予50 mg/d,最大剂量50~75 mg/d,口服给药。

4. 疗效标准:①完全有效(CR):PLT \geq 50 \times 10⁹/L连续7 d且脱离血小板输注;②部分有效(PR):PLT(20~<50) \times 10⁹/L连续7 d且脱离血小板输注。③无效(NR):PLT <20 \times 10⁹/L或需要血小板输注。

5. 不良反应评估:依据美国国立癌症研究所毒性分级标准(NCI-CTCAE)4.0版进行药物不良反应评价。

6. 随访:通过电话、查阅门诊及住院病历资料进行随访。随访截止时间为2016年5月30日。

7. 统计学处理:应用描述性数据分析。应用 χ^2 检验进行CR率比较。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。应用SPSS软件进行 χ^2 检验。应用竞争风险模型计算累积血小板CR率。应用R软件进行竞争风险分析。

结 果

1. 一般资料及既往治疗:10例患者中男5例,女5例,中位年龄34(17~54)岁。急性髓系白血病(AML)5例,急性淋巴细胞白血病(ALL)3例,重型再生障碍性贫血(SAA)2例。同胞HLA配型全相合1例,单倍型相合9例。所有的患者均接受清髓性预处理方案,同时接受骨髓及外周血造血干细胞作为移植。10例患者中1例为原发性血小板植入不良,9例为继发性血小板减少。发生血小板减少的中位时间为移植后61(40~667)d。应用艾曲波帕前所有患者均行骨髓穿刺,骨髓涂片中位巨核细胞计数为4(0~105)个。3例患者伴有中性粒细胞减少。3例患者伴有贫血,其中2例有Ⅱ/Ⅲ度出血性膀胱炎。开始艾曲波帕治疗时,所有患者均为完全供者嵌合且无原发病复发。

9例单倍体移植患者移植后均出现CMV血症。3例患者移植后出现EBV血症。3例患者为乙型肝炎病毒携带者,移植后长期口服恩替卡韦,未观察到乙型肝炎病毒相关肝损害。6例患者诊断Ⅱ~Ⅳ度急性移植物抗宿主病(aGVHD),3例患者诊断慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。

6例患者应用艾曲波帕前曾接受TPO治疗(15 000 U/d,2周为1个疗程),疗程中位数为1(1~4)。6例患者中仅1例有效,前3个疗程PLT峰值分别为118 \times 10⁹/L、97 \times 10⁹/L、50 \times 10⁹/L,停用TPO后PLT下降至<20 \times 10⁹/L,第4个疗程TPO无效。其他患者TPO均无效。

患者的详细情况见表1。

2. 艾曲波帕应用情况:开始艾曲波帕治疗时,5例患者存在cGVHD、出血性膀胱炎、肺部真菌感染等合并症,用药时所有患者血CMV-DNA、EBV-DNA均阴性(表1)。allo-HSCT至开始艾曲波帕治

表1 10例应用艾曲波帕治疗异基因造血干细胞移植后难治性血小板减少患者的临床资料

例号	年龄(岁)	性别	诊断	供者类型	血小板植活时间 ^a (d)	血小板减少发生时间 ^a (d)	既往治疗	合并症	骨髓增生程度(级)	骨髓巨核细胞数	中性粒细胞减少	贫血	艾曲波帕治疗					停药	
													开始时间 ^a (d)	起始剂量(mg)	维持剂量(mg/d)	疗效	至PLT \geq 50 \times 10 ⁹ /L的时间(d)		疗程(d)
1	37	女	AML	HID	92	103	MP/IVIg/TPO	无	Ⅲ	3	否	否	254	25	75	CR	56	64	否
2	20	女	SAA	HID	10	319	MP/IVIg/TPO/R	无	Ⅲ	105	否	否	408	25	75	CR	11	24	是
3	35	女	AML	HID	13	48	MP/IVIg	Ⅲ度HC	Ⅳ	1	是	是	114	25	75	NR	-	27	是
4	34	男	SAA	HID	27	61	MP/IVIg	Ⅱ度HC	Ⅲ~Ⅳ	5	否	是	73	25	50	NR	-	30	是
5	18	男	T-ALL	HID	11	41	MP/IVIg/TPO	肺IFD	Ⅱ	25	是	是	250	50	75	NR	-	30	是
6	17	女	AML	HID	17	123	MP/IVIg/TPO	cGVHD	Ⅱ	60	否	否	192	50	50	CR	16	29	是
7	39	男	B-ALL	MRD	13	667	MP/IVIg/TPO	无	Ⅴ	3	否	否	917	50	50	CR	29	90	是
8	28	女	B-ALL	HID	植入不良	-	MP/IVIg/TPO	无	Ⅳ	0	是	否	154	50	50	NR	-	23	是
9	54	男	AML	HID	21	55	MP/IVIg	cGVHD	Ⅲ	1	否	否	282	50	75	NR	-	32	否
10	34	男	AML	HID	17	40	MP/IVIg	无	Ⅲ	5	否	否	125	25	50	CR	10	20	否

注:^a移植后时间。AML:急性髓系白血病;T-ALL:急性T淋巴细胞白血病;B-ALL:急性B淋巴细胞白血病;SAA:重型再生障碍性贫血。HID:单倍体供者;MRD:同胞全相合供者。aGVHD:急性移植物抗宿主病;cGVHD:慢性移植物抗宿主病;HC:出血性膀胱炎;IFD:侵袭性真菌感染。MP:甲泼尼龙;IVIg:静脉丙种球蛋白;TPO:血小板生成素;R:利妥昔单抗。CR:完全有效;NR:无效。-:无数据

疗的中位时间为221(73~917)d。6例联合应用小剂量糖皮质激素(等效泼尼松10 mg/d),2例联合应用标准剂量糖皮质激素(等效泼尼松40 mg/d),2例患者未联合应用糖皮质激素。

3. 疗效:全部10例患者中,获得CR、NR各5例,未观察到PR。获得CR的中位时间为艾曲波帕治疗后16(10~56)d。获得PLT \geq 20 \times 10⁹/L的中位时间为11(0~36)d。3例患者获得PLT \geq 100 \times 10⁹/L,获得PLT \geq 100 \times 10⁹/L的时间分别为16、17、49 d。用药后30 d累积CR率为35.7%。

4. 安全性:未出现因不良反应或不耐受而停药病例。例6并发肝脏cGVHD,艾曲波帕治疗前总胆红素34.3~41.6 μ mol/L,应用最大维持量50 mg/d期间,总胆红素维持稳定,艾曲波帕按计划减量为25 mg/d并调整GVHD治疗方案后总胆红素缓慢下降。例2在停用艾曲波帕第3天PLT达443 \times 10⁹/L,未出现血栓事件。

5. 随访:3例CR患者已停药,获得CR后分别继续应用艾曲波帕13、13、61 d。至随访结束,已分别

停药39、342、84 d,血小板计数仍维持在正常范围,中位PLT为135(116~295) \times 10⁹/L。另2例CR患者分别用药64、20 d,PLT维持在(50~100) \times 10⁹/L,仍继续服药。4例NR患者已停药(艾曲波帕总疗程分别为27、30、30、23 d),另1例NR患者用药32 d,仍在继续艾曲波帕治疗。

至随访结束,9例患者存活,1例NR患者在停用艾曲波帕后3个月死于侵袭性真菌感染。所有患者均无原发病复发。

讨 论

本研究为艾曲波帕治疗移植后血小板减少的最大样本报道。本研究大多数患者的移植类型为单倍体allo-HSCT。我们的研究显示艾曲波帕应用于移植后血小板减少,起效快、作用持久。

本组病例中,50%(5/10)的患者应用艾曲波帕获得CR。Tanaka等^[16]应用艾曲波帕治疗9例移植后血小板减少患者,原发性、继发性血小板减少的CR率分别为60%、71%。本组病例有效率较低可能

与艾曲波帕应用人群相关。上述研究人群均为单纯血小板减少的患者,而本研究40%的患者伴随其他系细胞减少。本研究结果显示,伴中性粒细胞减少的患者疗效差,本组病例ANC正常的患者中,71.4%(5/7)有效,达到与上述文献相似的治疗效果。此外,本研究所有患者均为其他治疗失败的病例,可能对艾曲波帕反应也较差。

文献报道中艾曲波帕的起效时间并不一致。Tanaka等^[16]的报道中,艾曲波帕起效较慢,达血小板CR的中位时间为54(14~195)d。另一项来自日本的报道中,起效时间为用药后10周^[17]。Reid等^[14]应用艾曲波帕治疗2例移植后血小板减少(分别于移植后140d、14个月开始用药),2例患者均在用药2周左右起效。

艾曲波帕治疗慢性ITP的中位起效时间为12(9~13)d^[18]。但在难治性AA患者中,艾曲波帕起效较慢^[19]。在慢性ITP中,若最大剂量应用4周无效,推荐停用艾曲波帕^[7]。考虑到起效时间尚不明确、延长艾曲波帕疗程可能会刺激巨核细胞而导致骨髓纤维化,艾曲波帕治疗移植后血小板减少的疗效评估时间点尚需更多研究。艾曲波帕用于移植后血小板减少不仅起效快,且作用持久。本研究CR患者停用艾曲波帕后39~342d,血小板计数仍维持在正常范围且脱离血小板输注。慢性ITP患者中观察到同样的现象^[9]。随访2年,51%的慢性ITP患者在停用艾曲波帕后仍能维持脱离血小板输注^[18]。停药后仍能维持持久应答的机制目前尚不清楚。

在Tanaka等^[16]关于艾曲波帕治疗allo-HSCT后血小板减少的报道中,骨髓巨核细胞正常或增多患者疗效较好。本组病例中,骨髓巨核细胞正常或增多患者的CR率高于减少的患者[66.7%(2/3)对42.9%(3/7)]。艾曲波帕通过JAK/STAT途径刺激巨核细胞增殖与分化^[7],从而促进血小板生成^[20]。艾曲波帕对不表达TPO-R的细胞无效^[20]。因此,我们推测,骨髓巨核细胞减少的患者可能缺乏艾曲波帕作用的靶点——巨核前体细胞。我们的研究还发现,TPO治疗无效的患者可能对艾曲波帕有效,可能由于艾曲波帕的作用机制与TPO不同。TPO可以刺激产生TPO-R抗体,与内源性TPO反应^[21]。既往有研究报道TPO-R抗体可能参与移植后血小板减少发生^[17],而艾曲波帕不刺激TPO-R抗体产生。

以往的报道显示,艾曲波帕可能导致肝损伤及血栓事件^[7]。在慢性ITP治疗中可发生高胆红素血

症^[7,9]。在本组病例中,1例合并cGVHD的患者在应用艾曲波帕50mg/d治疗,未观察到胆红素升高。另1例患者艾曲波帕治疗后PLT峰值达 $443 \times 10^9/L$,未观察到血栓事件。

艾曲波帕对于慢性丙型肝炎病毒感染^[22]和肝硬化^[23]相关血小板减少的疗效和安全性已被证实。与糖皮质激素及CD20单克隆抗体相比,艾曲波帕不存在病毒激活的风险。本研究中3例患者为乙型肝炎病毒携带者,未观察到乙型肝炎活动。

本研究结果表明,艾曲波帕对于部分移植后难治性血小板减少患者有效,且停药后可获得持久应答;患者对50~75mg/d艾曲波帕治疗的耐受性良好,尤其是乙型肝炎病毒感染的患者有良好的安全性。本研究的局限性主要是病例数较少,患者异质性较大。

参考文献

- [1] Bielski M, Yomtovian R, Lazarus HM, et al. Prolonged isolated thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation: morphologic correlation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22(11):1071-1076.
- [2] Ramirez P, Brunstein CG, Miller B, et al. Delayed platelet recovery after allogeneic transplantation: a predictor of increased treatment-related mortality and poorer survival [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(7):981-986. doi: 10.1038/bmt.2010.218.
- [3] Bruno B, Gooley T, Sullivan KM, et al. Secondary failure of platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001, 7(3):154-162. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11302549.
- [4] 付海霞, 张晓辉, 黄晓军. 异基因造血干细胞移植后持续血小板减少[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(9): 782-783. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.09.024.
- [5] Nash RA, Gooley T, Davis C, et al. The problem of thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Oncologist*, 1996, 1(6):371-380.
- [6] 孙于谦, 张晓辉, 刘代红, 等. 非体外去除T细胞单倍体造血干细胞移植后血小板恢复规律及其预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(8): 664-668. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.005.
- [7] Garnock-Jones KP, Keam SJ. Eltrombopag [J]. *Drugs*, 2009, 69(5):567-576. doi: 10.2165/00003495-200969050-00005.
- [8] Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9664):641-648. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5.
- [9] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune

- thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study[J]. Blood, 2013, 121(3):537-545. doi: 10.1182/blood-2012-04-425512.
- [10] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy[J]. Br J Haematol, 2003, 120(4):574-596. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
- [11] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2010, 115(2):168-186. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
- [12] McCormack PL. Eltrombopag: a review of its use in patients with severe aplastic anaemia [J]. Drugs, 2015, 75(5):525-531. doi: 10.1007/s40265-015-0363-4.
- [13] Raut SS, Shah SA, Sharanangat VV, et al. Safety and efficacy of Eltrombopag in post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) thrombocytopenia [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2015, 31(4):413-415. doi: 10.1007/s12288-014-0491-0.
- [14] Reid R, Bennett JM, Becker M, et al. Use of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in post-transplantation thrombocytopenia [J]. Am J Hematol, 2012, 87(7):743-745. doi: 10.1002/ajh.23225.
- [15] Kong Y, Chang YJ, Wang YZ, et al. Association of an impaired bone marrow microenvironment with secondary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(10):1465-1473. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.07.014.
- [16] Tanaka T, Inamoto Y, Yamashita T, et al. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(5):919-924. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.01.018.
- [17] Fujimi A, Kamihara Y, Hashimoto A, et al. Identification of anti-thrombopoietin receptor antibody in prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treated successfully with eltrombopag [J]. Int J Hematol, 2015, 102(4):471-476. doi: 10.1007/s12185-015-1806-0.
- [18] González-López TJ, Alvarez-Román MT, Pascual C, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice [J]. Eur J Haematol, 2016, 97(3):297-302. doi: 10.1111/ejh.12725.
- [19] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 2012, 367(1):11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1200931.
- [20] Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist [J]. Stem Cells, 2009, 27(2):424-430. doi: 10.1634/stemcells.2008-0366.
- [21] Newland A. Thrombopoietin mimetic agents in the management of immune thrombocytopenic purpura [J]. Semin Hematol, 2007, 44(4 Suppl 5):S35-45. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.11.005.
- [22] Basciano PA, Bussel JB. Thrombopoietin-receptor agonists [J]. Curr Opin Hematol, 2012, 19(5):392-398. doi: 10.1097/MOH.0b013e328356e909.
- [23] Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2012, 367(8):716-724. doi: 10.1056/NEJMoa1110709.

(收稿日期:2016-05-31)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部